

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成23年10月13日(2011.10.13)

【公表番号】特表2011-504460(P2011-504460A)

【公表日】平成23年2月10日(2011.2.10)

【年通号数】公開・登録公報2011-006

【出願番号】特願2010-530101(P2010-530101)

【国際特許分類】

C 07 K	16/32	(2006.01)
C 07 K	5/062	(2006.01)
C 07 K	5/083	(2006.01)
C 07 K	19/00	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	15/00	(2006.01)
A 61 P	13/08	(2006.01)
A 61 P	13/02	(2006.01)
A 61 P	1/18	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)
A 61 K	31/513	(2006.01)
A 61 K	31/337	(2006.01)
A 61 K	31/282	(2006.01)
A 61 K	31/7068	(2006.01)
A 61 K	31/519	(2006.01)
A 61 K	33/24	(2006.01)
A 61 K	31/517	(2006.01)
A 61 K	31/4196	(2006.01)
G 01 N	33/574	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)

【F I】

C 07 K	16/32	Z N A
C 07 K	5/062	
C 07 K	5/083	
C 07 K	19/00	
A 61 K	39/395	H
A 61 K	39/395	C
A 61 P	35/00	
A 61 P	43/00	1 0 5
A 61 P	15/00	
A 61 P	13/08	
A 61 P	13/02	
A 61 P	1/18	
A 61 P	11/00	
A 61 P	1/04	
A 61 K	31/513	
A 61 K	31/337	

A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/4196	
G 0 1 N	33/574	A
G 0 1 N	33/574	D
C 1 2 N	15/00	A
A 6 1 K	37/02	

【手続補正書】**【提出日】**平成23年8月24日(2011.8.24)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**1個以上の遊離システインアミノ酸および以下**【表4-1】**

Cys変異付近の配列	配列番号付け	Kabat番号付け	Eu番号付け	配列番号
DVQL <u>C</u> ESGP G	Q5C	Q5C		8
LSLTCC <u>C</u> VSGYS	A23C	A23C		9
LSSVT <u>C</u> ADTA V	A88C	A84C		10
TLVTVC <u>S</u> ASTK	S119C	S112C		11
VTVSS <u>C</u> STKGP	A121C	A114C	A118C	12
VSSAS <u>C</u> KGPSV	T123C	T116C	T120C	13
WYVDGCEVHNA	V285C	V278C	V282C	14
TVAAP <u>C</u> VFIFP	S114C	S114C		19

から選択される配列を含む、システイン操作抗TENB2抗体。

【請求項2】

前記システイン操作抗TENB2抗体は、TENB2ポリペプチドに結合する、請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

【請求項3】

親抗TENB2抗体の1個以上のアミノ酸残基を、システインで置換する工程を包含するプロセスによって調製される、請求項1または請求項2に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

【請求項4】

前記1個以上の遊離システインアミノ酸残基は、軽鎖に位置する、請求項1~3のいずれか1項に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

【請求項5】

以下から選択される1つ以上の配列を含む、請求項4に記載のシステイン操作抗TENB2抗体：

【表3】

Cys変異付近の配列	配列番号付け	Kabat番号付け	配列番号
SLSASC <u>GDRV</u> T	V15C	V15C	17
EIKRT <u>CAAPS</u> V	V110C	V110C	18
FIFPP <u>CDEQL</u> K	S121C	S121C	20
DEQLK <u>CGTAS</u> V	S127C	S127C	21
VTEQD <u>CKDST</u> Y	S168C	S168C	22
GLSSP <u>CTKSF</u> N	V205C	V205C	23

【請求項6】

前記1個以上の遊離システインアミノ酸残基は、重鎖に位置する、請求項1～3のいずれか1項に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

【請求項7】

以下から選択される1つ以上の配列を含む、請求項6に記載のシステイン操作抗TENB2抗体：

【表4】

Cys変異付近の配列	配列番号付け	Kabat番号付け	Eu番号付け	配列番号
KGFYP <u>CDIAV</u> E	S378C	S371C	S375C	15
PPVLD <u>CDGSFF</u>	S403C	S396C	S400C	16

【請求項8】

以下：

【化32】

MAVLGLLLCLVTFPSCVLSDVQLQESGPGLVKPSETSLTCAVSGYSIT

SGYYWSWIRQPPGKGLEWMGFISYDGSNKYNPSLKNRITISRDTSKNQFSLK

LSSVTAADTAVYYCARGLRRGDYSMDYWGGQTLTVSSCSTKGPSVFPLAP

SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTSWNNSALTSGVHTFPALQSSGLYSL

SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCPPCPAPELL

GGPSVFLPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHNA

KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAK

GQPREPQVTLPSSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK

TPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL

PGK

配列番号3

を含む重鎖配列を含むか、および／または

以下

【化33】

MDFQVQIFSPLLISASVIMSRGDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCKASQ

NVVATAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQP

EDFATYYCQQYSSYPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV

CLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLASKAD

YEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC 配列番号2

を含む軽鎖配列を含む、

請求項1～7のいずれか1項に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

【請求項9】

細菌またはCHO細胞において生成される、請求項1～8のいずれか1項に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

【請求項10】

前記抗体は、オーリスタチン薬物部分に共有結合され、それによって、抗体薬物結合体化合物が形成される、請求項1～9のいずれか1項に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

【請求項11】

システイン操作抗TENB2抗体(Ab)、およびオーリスタチン薬物部分(D)を含む請求項10に記載の抗体薬物結合体化合物であって、ここで、該システイン操作抗TENB2抗体は、1個以上の遊離システインアミノ酸を介してリンカー部分(L)によってDに結合されており；該化合物は、式I：

【化34】



を有し、ここでpは、1、3、4、もしくは好ましくは2である、

抗体薬物結合体化合物。

【請求項12】

Lは、以下の式：

【化35】



を有し、

ここで

Aは、前記システイン操作抗体(Ab)のシステインチオールに共有結合される伸長因子ユニットであり；

aは、0もしくは1であり；

各Wは、独立してアミノ酸ユニットであり；

wは、0～12の範囲の整数であり；

Yは、前記薬物部分に共有結合されるスペーサーユニットであり；そして

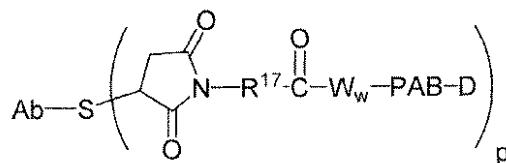
yは、0、1もしくは2である、

請求項11に記載の抗体薬物結合体化合物。

【請求項13】

以下の式を有する、請求項12に記載の抗体薬物結合体化合物：

【化36】



ここでPABは、パラアミノベンジルカルバモイルであり、R¹⁷は、(CH₂)_r、C₃-C₈カルボシクリル、O-(CH₂)_r、アリーレン、(CH₂)_r-アリーレン、-アリーレン-(CH₂)_r-、(CH₂)_r-(C₃-C₈カルボシクリル)、(C₃-C₈カルボシクリル)-(CH₂)_r、C₃-C₈ヘテロシクリル、(CH₂)_r-(C₃-C₈ヘテロシクリル)、-(C₃-C₈ヘテロシクリル)-(CH₂)_r-、-(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂)_r-、-(CH₂CH₂O)(CH₂)_r-、-(CH₂CH₂O)(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)(CH₂)_r-、-(CH₂CH₂O)(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)(CH₂)_r-、-(CH₂CH₂O)(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)(CH₂)_r-CH₂-、および-(CH₂CH₂O)(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂)_r-から選択される二価ラジカルであり；ここでR^bは、H、C₁-C₆アルキル、フェニル、もしくはベンジルであり；そしてrは、独立して、1~10の範囲の整数である。

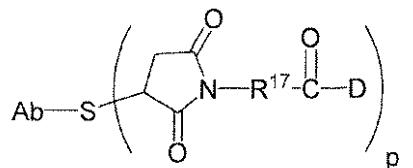
【請求項14】

W_wは、バリン-シトルリンである、請求項12に記載の抗体薬物結合体化合物。

【請求項15】

以下の式を有する、請求項12に記載の抗体薬物結合体化合物：

【化37】



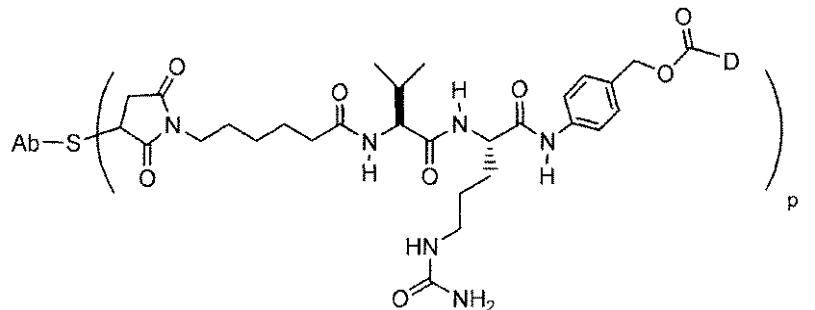
【請求項16】

R¹⁷は、(CH₂)₅もしくは(CH₂)₂である、請求項13または15のいずれかに記載の抗体薬物結合体化合物。

【請求項17】

以下の式を有する、請求項12に記載の抗体薬物結合体化合物：

【化38】



【請求項18】

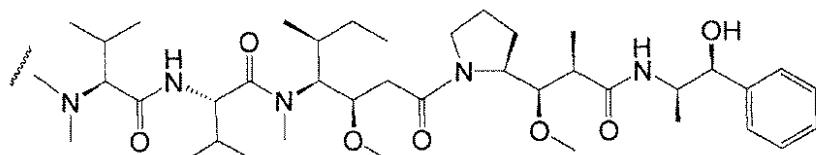
Lは、SMCCもしくはBMP EOである、請求項12に記載の抗体薬物結合体化合物。

【請求項19】

Dは、

MMAEであり、好ましくは以下の構造：

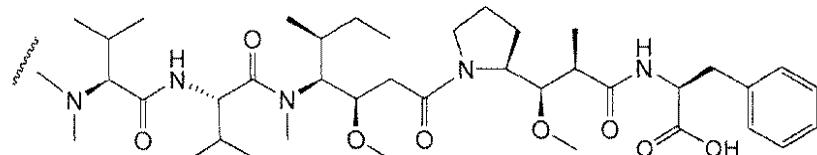
【化 3 9】



を有し、

ここで波線は、前記リンカーレへの結合部位を示すか；または
MMAFであり、好ましくは以下の構造：

【化 4 0】



を有し、

ここで波線は、前記リンカーレへの結合部位を示すか
のいずれかである、請求項 1 ～ 2 に記載の抗体薬物結合体化合物。

【請求項 2 0】

親抗 T E N B 2 抗体は、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、およびヒト化抗体から選択される、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のシステイン操作抗 T E N B 2 抗体または請求項 1 0 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の抗体薬物結合体化合物。

【請求項 2 1】

親抗 T E N B 2 抗体は、抗体フラグメントであり、好ましくは F a b フラグメントである、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のシステイン操作抗 T E N B 2 抗体または請求項 1 0 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の抗体薬物結合体化合物。

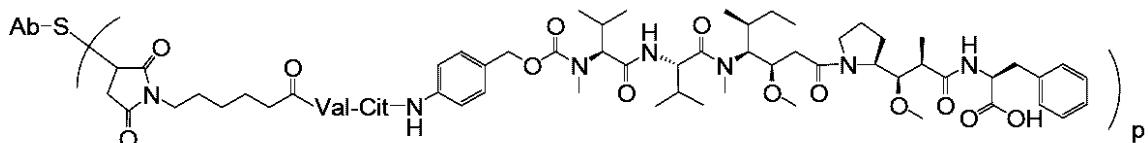
【請求項 2 2】

L は、M C - v a l - c i t - P A B もしくは M C 、S M C C 、S P P 、もしくは B M P E O である、請求項 1 0 に記載の抗体薬物結合体化合物。

【請求項 2 3】

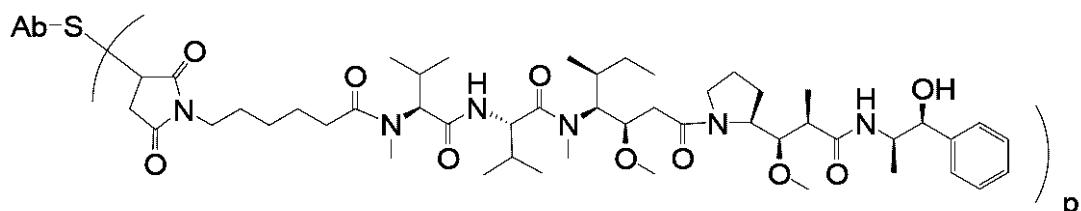
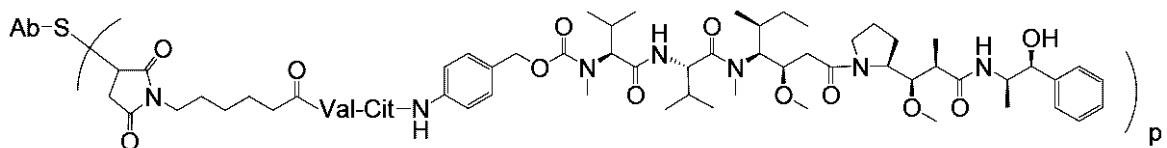
以下の構造：

【化 4 1】

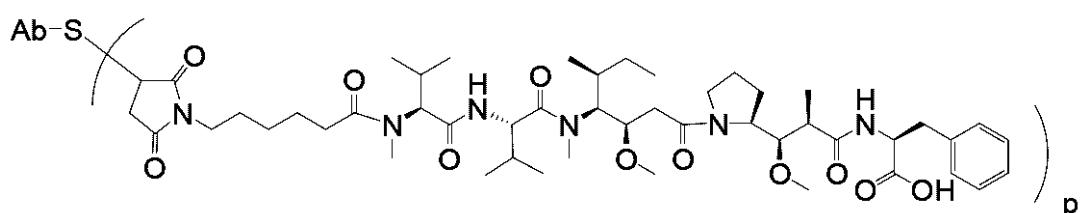


Ab-MC-vc-PAB-MMAF

【化42】



および



から選択され、ここで V a l はバリンであり； C i t はシトルリンであり； p は、 1 、 2 、 3 、もしくは 4 であり；そして A b は、請求項 1 に記載のシステイン操作抗 T E N B 2 抗体である、

抗体薬物結合体化合物。

【請求項24】

A b は、配列番号 1 および / または配列番号 2 を含む、請求項 2 3 に記載の抗体薬物結合体化合物。

【請求項25】

請求項 1 に記載のシステイン操作抗 T E N B 2 抗体または請求項 1 0 に記載の抗体薬物結合体化合物、および薬学的に受容可能な希釈剤、キャリアもしくは賦形剤を含む、薬学的処方物。

【請求項26】

レトロゾール、オキサリプラチン、ドセタキセル、5 - F U 、ラパチニブ、カペシタビン、ロイコボリン、エルロチニブ、ペルツズマブ、ベバシズマブ、およびゲムシタビンから選択される化学療法剤の治療上有効な量をさらに含む、請求項 2 5 に記載の抗体薬物結合体化合物を含む薬学的処方物。

【請求項27】

製造物品であって、

請求項 2 5 に記載の抗体薬物結合体化合物を含む薬学的処方物；

容器；および

前記化合物を使用して、TENB2ポリペプチドの過剰発現によって特徴づけられる癌を処置することができることを示す、パッケージ挿入物もしくは表示、
を含み、ここで、該癌は、好ましくは、卵巣癌、前立腺癌、尿路の癌、脾臓癌、肺癌、乳癌、もしくは結腸癌から選択される、製造物品。

【請求項28】

TENB2タンパク質を含むと推測されるサンプル中のTENB2タンパク質の存在を決定するための方法であって、該方法は、該サンプルを、請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体に曝す工程、および該サンプル中の該TENB2タンパク質への該抗体の結合を決定する工程を含み、ここで該タンパク質への該抗体の結合は、該サンプル中の該タンパク質の存在を示し、該抗体は、必要に応じて蛍光色素、放射性同位体、ビオチン、もしくは金属錯化配位子から選択される標識に共有結合されている、方法。

【請求項29】

前記サンプルは、前記TENB2タンパク質を発現すると推測される細胞を含み、ここで該細胞は、好ましくは、前立腺癌細胞、卵巣癌細胞、乳癌細胞、肺癌細胞、もしくは脾臓癌細胞である、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

癌細胞を検出するためのアッセイであって、該アッセイは、

(a) 細胞を、請求項10に記載の抗体薬物結合体化合物に曝す工程；および

(b) 該細胞への該抗体薬物結合体化合物の結合の程度を決定する工程、
を含み、ここで、該細胞は、好ましくは、前立腺腫瘍細胞、脾臓腫瘍細胞、肺腫瘍細胞、乳房腫瘍細胞、結腸腫瘍細胞もしくは卵巣腫瘍細胞である、アッセイ。

【請求項31】

細胞増殖を阻害する方法であって、該方法は、細胞培養培地中の哺乳動物腫瘍細胞を、請求項10に記載の抗体薬物結合体化合物で処理し、それによって、該腫瘍細胞の増殖を阻害する工程、を含み、ここで、該哺乳動物腫瘍細胞は、好ましくは、卵巣腫瘍細胞である、方法。

【請求項32】

癌を処置する方法において使用するための請求項25に記載の薬学的処方物であって、該方法は、該薬学的処方物を患者に投与する工程を含み、ここで、好ましくは該癌は、前立腺癌、尿路の癌、脾臓癌、肺癌、乳癌、結腸癌および卵巣癌からなる群より選択される、薬学的処方物。

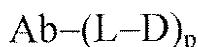
【請求項33】

前記方法は、前記抗体薬物結合体化合物と組み合わせて化学療法剤を前記患者に投与する工程を含み、ここで該化学療法剤は、レトロゾール、シスプラチニン、カルボプラチニン、タキソール、パクリタキセル、オキサリプラチニン、ドセタキセル、5-FU、ロイコボリン、エルロチニブ、ペルツズマブ、ベバシズマブ、ラパチニブ、およびゲムシタビンから選択される、請求項32に記載の薬学的処方物。

【請求項34】

請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体(Ab)およびオーリスタチン薬物部分(D)を含む、抗体薬物結合体化合物を作製するための方法であって、ここで該システイン操作抗体は、1個以上の操作されたシステインアミノ酸を介してリンカー部分(L)によってDに結合され；該化合物は、式I：

【化43】



を有し、ここでpは、1、2、3、もしくは4であり；
該方法は、

(a) 該システイン操作抗体の操作されたシステイン基と、リンカー試薬とを反応させて、抗体-リンカー中間体Ab-Lを形成する工程；および

(b) A b - L と、活性化された薬物部分 D とを反応させ；それによって、該抗体薬物結合体化合物が形成される、工程；
を包含するか、または

(c) 薬物部分の求核性基と、リンカー試薬とを反応させて、薬物 - リンカー中間体 D - L を形成する工程；および

(d) D - L と、該システイン操作抗体の操作されたシステイン基とを反応させ；それによって、該抗体薬物結合体化合物が形成される、工程、
を包含し、ここで該方法は、該システイン操作抗体をチャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞において発現させる工程を必要に応じて包含する、方法。

【請求項 35】

前記発現されたシステイン操作抗体を、還元剤で処理する工程をさらに包含し、ここで該還元剤は好ましくは T C E P および D T T から選択される、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記発現されたシステイン操作抗体を、前記還元剤で処理する工程の後に、酸化剤で処理する工程をさらに包含し、ここで該酸化剤は、好ましくは硫酸銅、デヒドロアスコルビン酸、および空気から選択される、請求項 35 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

本発明の一局面は、式 I の抗体薬物結合体化合物を作製するための方法であり、上記方法は、(a) 上記システイン操作抗体の操作システイン基と、リンカー試薬とを反応させて、抗体 - リンカー中間体 A b - L を形成する工程；および(b) A b - L と、活性化された薬物部分 D とを反応させる工程を包含し、それによって、上記抗体薬物結合体が形成されるか；または(c) 薬物部分の求核性基と、リンカー試薬とを反応させて、薬物 - リンカー中間体 D - L を形成する工程；および(d) D - L と、上記システイン操作抗体の操作システイン基とを反応させる工程を包含し、それによって上記抗体薬物結合体が形成される。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(請求項 1)

1 個以上の遊離システインアミノ酸および配列番号 8 ~ 23 から選択される配列を含む、
システイン操作抗 T E N B 2 抗体。

(請求項 2)

前記システイン操作抗 T E N B 2 抗体は、T E N B 2 ポリペプチドに結合する、請求項 1
に記載のシステイン操作抗 T E N B 2 抗体。

(請求項 3)

親抗 T E N B 2 抗体の 1 個以上のアミノ酸残基を、システインで置換する工程を包含する
プロセスによって調製される、請求項 1 に記載のシステイン操作抗 T E N B 2 抗体。

(請求項 4)

前記 1 個以上の遊離システインアミノ酸残基は、軽鎖に位置する、請求項 1 に記載のシス
テイン操作抗 T E N B 2 抗体。

(請求項 5)

以下から選択される 1 つ以上の配列を含む、請求項 4 に記載のシステイン操作抗 T E N B 2 抗体：

【表3】

Cys変異付近の配列	配列番号付け	Kabat 番号付け	配列番号
SLSASCGDRV	V15C	V15C	17
EIKRTCAAPSV	V110C	V110C	18
TVAAPCVFIFP	S114C	S114C	19
FIFPPCDEQLK	S121C	S121C	20
DEQLKCGTASV	S127C	S127C	21
VTEQDCKDSTY	S168C	S168C	22
GLSSPCTKSFN	V205C	V205C	23

(請求項6)

前記1個以上の遊離システインアミノ酸残基は、重鎖に位置する、請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

(請求項7)

以下から選択される1つ以上の配列を含む、請求項6に記載のシステイン操作抗TENB2抗体：

【表4】

Cys変異付近の配列	配列番号付け	Kabat 番号付け	Eu番号付け	配列番号
DVOLCESGPG	Q5C	Q5C		8
LSLTCCVSGYS	A23C	A23C		9
LSSVTCADTAV	A88C	A84C		10
TLTVTCSASTK	S119C	S112C		11
VTVSSCSTKGP	A121C	A114C	A118C	12
VSSASCKGPSV	T123C	T116C	T120C	13
WYVDGCEVHNA	V285C	V278C	V282C	14
KGFYPCDIAVE	S378C	S371C	S375C	15
PPVLDCDGSFF	S403C	S396C	S400C	16

(請求項8)

以下を含む重鎖配列を含む、請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体：

【化32】

```

MAVLGLLLCLIVTFPSCVLSDVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSITSGYYWSWIRQPPG
KGLEWMGFISYDGSNKYNPSLKNRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGI_RRGDYSMDYWG
QGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWNNSGALTSGVHTFPALQS
SGLYSLSSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

```

配列番号3

(請求項9)

以下を含む軽鎖配列を含む、請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体：

【化33】

MDFQVQIFSFLISASVIMSRGDIQMTPSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVTAVAWYQQKP
GKAPKLLIYSASNRHTGVPSRFSGSQGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSYPFTFGGGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFnRGEC

配列番号2

(請求項10)

前記親抗TENB2抗体は、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、およびヒト化抗体から選択される、請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

(請求項11)

抗体フラグメントである、請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

(請求項12)

前記抗体フラグメントは、Fabフラグメントである、請求項11に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

(請求項13)

キメラ抗体、ヒト抗体、もしくはヒト化抗体から選択される、請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

(請求項14)

細菌において生成される、請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

(請求項15)

CHO細胞において生成される、請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

(請求項16)

TENB2タンパク質を含むと推測されるサンプル中のTENB2タンパク質の存在を決定するための方法であって、該方法は、該サンプルを、請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体に曝す工程、および該サンプル中の該TENB2タンパク質への該抗体の結合を決定する工程を含み、ここで該タンパク質への該抗体の結合は、該サンプル中の該タンパク質の存在を示す、方法。

(請求項17)

前記サンプルは、前記TENB2タンパク質を発現すると推測される細胞を含む、請求項16に記載の方法。

(請求項18)

前記細胞は、前立腺癌細胞、卵巣癌細胞、乳癌細胞、肺癌細胞、もしくは膵臓癌細胞である、請求項16に記載の方法。

(請求項19)

前記抗体は、蛍光色素、放射性同位体、ビオチン、もしくは金属錯化配位子から選択される標識に共有結合されている、請求項16に記載の方法。

(請求項20)

請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体、および薬学的に受容可能な希釈剤、キャリアもしくは賦形剤を含む、薬学的処方物。

(請求項21)

前記抗体は、オーリスタチン薬物部分に共有結合され、それによって、抗体薬物結合体が形成される、請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体。

(請求項22)

システイン操作抗TENB2抗体(Ab)、およびオーリスタチン薬物部分(D)を含み、ここで、該システイン操作抗TENB2抗体は、1個以上の遊離システインアミノ酸を介してリンカー部分(L)によってDに結合されており；該化合物は、式I：

【化34】

Ab-(L-D)_p

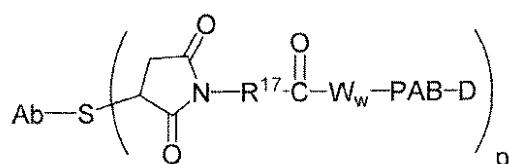
I

を有し、ここでpは、1、2、3、もしくは4である、請求項21に記載の抗体薬物結合体。(請求項23)pは2である、請求項22に記載の抗体薬物結合体化合物。(請求項24)Lは、以下の式：

【化35】

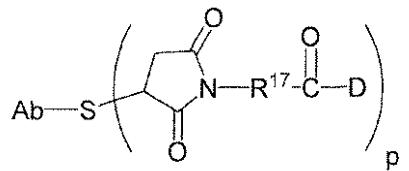
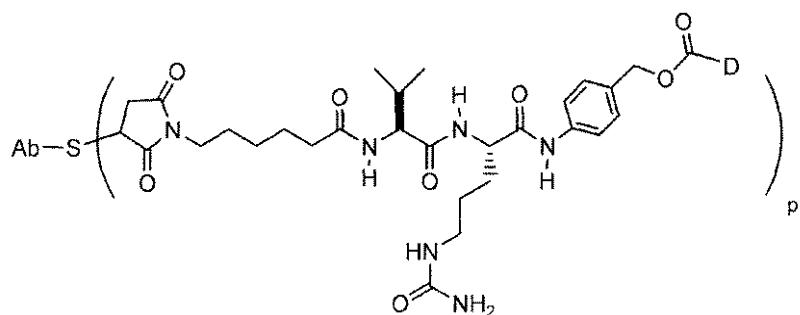
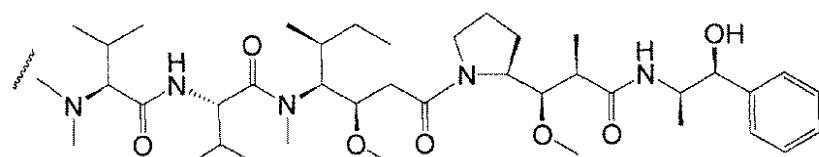
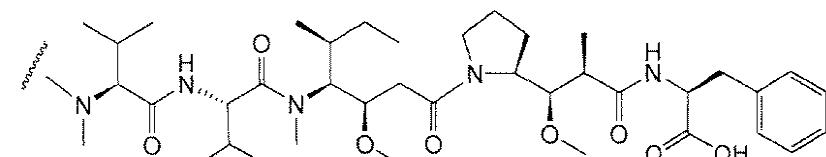
を有し、ここでAは、前記システイン操作抗体(Ab)のシステインチオールに共有結合される伸長因
子ユニットであり；aは、0もしくは1であり；各Wは、独立してアミノ酸ユニットであり；wは、0～12の範囲の整数であり；Yは、前記薬物部分に共有結合されるスペーサユニットであり；そしてyは、0、1もしくは2である、請求項22に記載の抗体薬物結合体化合物。(請求項25)以下の式を有する、請求項24に記載の抗体薬物結合体化合物：

【化36】



ここでPABは、パラアミノベンジルカルバモイルであり、R¹⁷は、(CH₂)_r、
C₃-C₈カルボシクリル、O-(CH₂)_r、アリーレン、(CH₂)_r-アリーレン
、-アリーレン-(CH₂)_r-、(CH₂)_r-(C₃-C₈カルボシクリル)、(C
₃-C₈カルボシクリル)-(CH₂)_r、C₃-C₈ヘテロシクリル、(CH₂)_r-
(C₃-C₈ヘテロシクリル)、-(C₃-C₈ヘテロシクリル)-(CH₂)_r-、-
(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂)_r-、-(CH₂CH₂O)_r-、-(CH₂
H₂O)_r-CH₂-、-(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)_r-、-(CH₂
H₂O)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)_r-、-(CH₂CH₂O)_rC(O)NR^b(CH₂
H₂O)_r-CH₂-、および-(CH₂CH₂O)_rC(O)NR^b(CH₂)_r-から
選択される二価ラジカルであり；ここでR^bは、H、C₁-C₆アルキル、フェニル、
もしくはベンジルであり；そしてrは、独立して、1～10の範囲の整数である。

(請求項26)W_mは、バリン-シトルリンである、請求項24に記載の抗体薬物結合体化合物。(請求項27)R¹⁷は、(CH₂)₅もしくは(CH₂)₂である、請求項24に記載の抗体薬物結合
体化合物。

(請求項 28)以下の式を有する、請求項 24 に記載の抗体薬物結合体化合物：【化 37】(請求項 29)R¹⁷ は、(CH₂)₅ もしくは (CH₂)₃ である、請求項 28 に記載の抗体薬物結合体化合物。(請求項 30)以下の式を有する、請求項 24 に記載の抗体薬物結合体化合物：【化 38】(請求項 31)L は、SMCC もしくは BMP EO である、請求項 22 に記載の抗体薬物結合体化合物。(請求項 32)D は、MMAE であり、以下の構造：【化 39】を有し、ここで波線は、前記リンカー L への結合部位を示す、請求項 22 に記載の抗体薬物結合体化合物。(請求項 33)D は、MMAF であり、以下の構造：【化 40】を有し、ここで波線は、前記リンカー L への結合部位を示す、請求項 22 に記載の抗体薬物結合体

化合物。

(請求項 3 4)

親抗 T E N B 2 抗体は、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、およびヒト化抗体から選択される、請求項 2 1 に記載の抗体薬物結合体化合物。

(請求項 3 5)

親抗 T E N B 2 抗体は、抗体フラグメントである、請求項 2 1 に記載の抗体薬物結合体化合物。

(請求項 3 6)

前記抗体フラグメントは、F a b フラグメントである、請求項 3 5 に記載の抗体薬物結合体化合物。

(請求項 3 7)

前記オーリスタチンは、M M A E もしくはM M A F である、請求項 2 1 に記載の抗体薬物結合体。

(請求項 3 8)

L は、M C - v a l - c i t - P A B もしくはM C である、請求項 2 1 に記載の抗体薬物結合体。

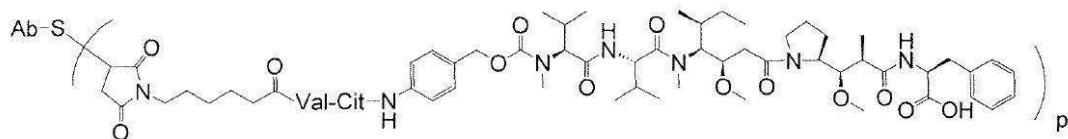
(請求項 3 9)

L は、S M C C 、S P P 、もしくはB M P E O である、請求項 2 1 に記載の抗体薬物結合体。

(請求項 4 0)

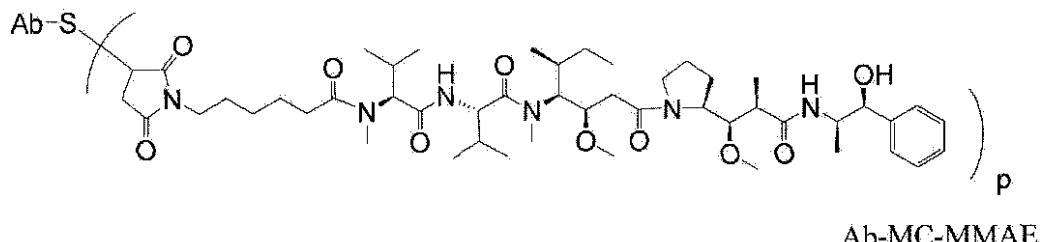
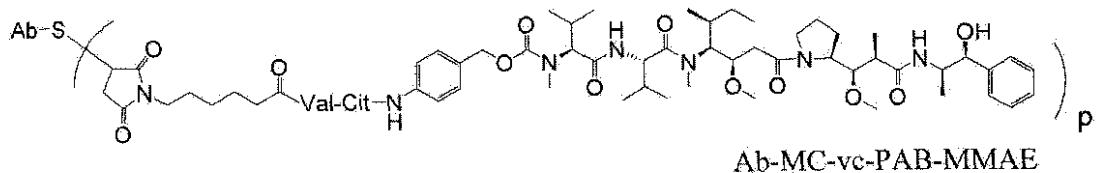
以下の構造：

【化 4 1 】

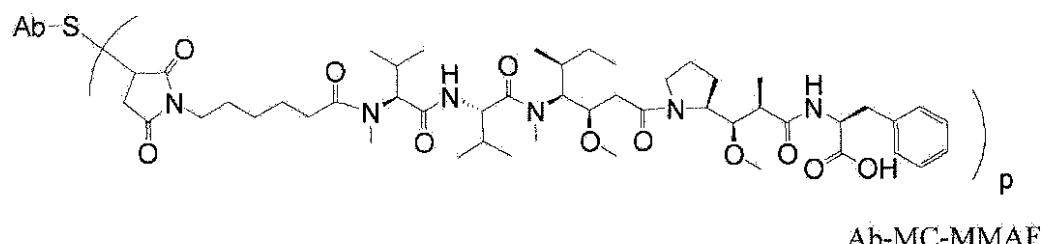


Ab-MC-vc-PAB-MMAF

【化42】



および



から選択され、ここで V a l はバリンであり； C i t はシトルリンであり； p は、1、2、3、もしくは4であり；そして A b は、請求項1に記載のシステイン操作抗 T E N B 2 抗体である。

抗体薬物結合体化合物。

(請求項41)

A b は、配列番号1を含む、請求項40に記載の抗体薬物結合体。

(請求項42)

A b は、配列番号2を含む、請求項40に記載の抗体薬物結合体。

(請求項43)

A b は、配列番号1および配列番号2を含む、請求項40に記載の抗体薬物結合体。

(請求項44)

癌細胞を検出するためのアッセイであって、該アッセイは、

(a) 細胞を、請求項21に記載の抗体薬物結合体化合物に曝す工程；および

(b) 該細胞への該抗体薬物結合体化合物の結合の程度を決定する工程、
を包含する、アッセイ。

(請求項45)

前記細胞は、前立腺腫瘍細胞、膵臓腫瘍細胞、肺腫瘍細胞、乳房腫瘍細胞、結腸腫瘍細胞もしくは卵巣腫瘍細胞である、請求項44に記載のアッセイ。

(請求項46)

細胞増殖を阻害するための方法であって、該方法は、細胞培養培地中の哺乳動物腫瘍細胞を、請求項21に記載の抗体薬物結合体化合物で処理し、それによって、該腫瘍細胞の増殖を阻害する工程、を包含する、方法。

(請求項47)

前記哺乳動物腫瘍細胞は、卵巣腫瘍細胞である、請求項46に記載の方法。

(請求項48)

請求項21に記載の抗体薬物結合体、および薬学的に受容可能な希釈剤、キャリアもしく

は賦形剤を含む、薬学的処方物。

(請求項 49)

レトロゾール、オキサリプラチン、ドセタキセル、5-FU、ラパチニブ、カペシタピン、ロイコボリン、エルロチニブ、ペルツズマブ、ベバシズマブ、およびゲムシタピンから選択される化学療法剤の治療上有効な量をさらに含む、請求項48に記載の薬学的処方物。

(請求項 50)

請求項48に記載の薬学的処方物を患者に投与する工程を包含する、癌を処置するための方法。

(請求項 51)

前記癌は、前立腺癌、尿路の癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、結腸癌および卵巣癌からなる群より選択される、請求項50に記載の方法。

(請求項 52)

前記患者は、前記抗体薬物結合体化合物と組み合わせて化学療法剤を投与され、ここで該化学療法剤は、レトロゾール、シスプラチン、カルボプラチン、タキソール、パクリタキセル、オキサリプラチン、ドセタキセル、5-FU、ロイコボリン、エルロチニブ、ペルツズマブ、ベバシズマブ、ラパチニブ、およびゲムシタピンから選択される、請求項50に記載の方法。

(請求項 53)

製造物品であって、

請求項48に記載の薬学的処方物；

容器；および

前記化合物を使用して、TENB2ポリペプチドの過剰発現によって特徴づけられる癌を処置することができることを示す、パッケージ挿入物もしくは表示、を含む、製造物品。

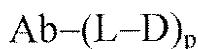
(請求項 54)

前記癌は、卵巣癌、前立腺癌、尿路の癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、もしくは結腸癌である、請求項53に記載の製造物品。

(請求項 55)

請求項1に記載のシステイン操作抗TENB2抗体(Ab)およびオーリスタチン薬物部分(D)を含む、抗体薬物結合体化合物を作製するための方法であって、ここで該システイン操作抗体は、1個以上の操作されたシステインアミノ酸を介してリンカー部分(L)によってDに結合され；該化合物は、式I：

【化43】



I

を有し、ここでpは、1、2、3、もしくは4であり；

該方法は、

(a) 該システイン操作抗体の操作されたシステイン基と、リンカー試薬とを反応させて、抗体-リンカー中間体Ab-Lを形成する工程；および

(b) Ab-Lと、活性化された薬物部分Dとを反応させ；それによって、該抗体薬物結合体が形成される、工程；

を包含するか、または

(c) 薬物部分の求核性基と、リンカー試薬とを反応させて、薬物-リンカー中間体D-Lを形成する工程；および

(d) D-Lと、該システイン操作抗体の操作されたシステイン基とを反応させ；それによって、該抗体薬物結合体が形成される、工程、

を包含する、方法。

(請求項 56)

前記システィン操作抗体をチャイニーズハムスター卵巣（C H O）細胞において発現させる工程をさらに包含する、請求項 5 5 に記載の方法。

（請求項 5 7）

前記発現されたシスティン操作抗体を、還元剤で処理する工程をさらに包含する、請求項 5 6 に記載の方法。

（請求項 5 8）

前記還元剤は、T C E P および D T T から選択される、請求項 5 7 に記載の方法。

（請求項 5 9）

前記発現されたシスティン操作抗体を、前記還元剤で処理する工程の後に、酸化剤で処理する工程をさらに包含する、請求項 5 7 に記載の方法。

（請求項 6 0）

前記酸化剤は、硫酸銅、デヒドロアスコルビン酸、および空気から選択される、請求項 5 9 に記載の方法。